



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

**Tratamento do Linfoma de Hodgkin em estadio
avançado – Proposta de algoritmo**

Roberto Calças Marques

MARÇO'2017



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Tratamento do Linfoma de Hodgkin em estadio avançado – Proposta de algoritmo

Roberto Calças Marques

Orientado por:

Dr. Carlos Martins

MARÇO'2017

Resumo

O Linfoma de Hodgkin (LH) é um dos cânceros com maior potencial de cura, mesmo em estadios avançados, cuja terapêutica de primeira linha se baseia em diversos regimes de quimioterapia (QT), nomeadamente o ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vincristina e Procarbazina), associados ou não à radioterapia (RT). Nas fases tardias da doença, o esquema BEACOPP (Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) escalado é o mais efetivo, embora associado à maior toxicidade. O transplante de células hematopoiéticas (TCH) autólogo é a terapêutica standard no LH refratário ou recidivante, proporcionando respostas a longo prazo em aproximadamente 50% destes doentes.

A tomografia por emissão de positrões (PET-TC) desempenha um papel fundamental no prognóstico, motivo pelo qual têm surgido tratamentos guiados por PET-TC, capazes de modular a intensidade da QT e/ou omissão de RT.

O melhor conhecimento da biologia da doença levou ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas, que podem proporcionar maiores taxas de resposta no LH refratário ou recidivante, especialmente após o insucesso do TCH autólogo ou de pelo menos 2 regimes de QT em doentes que não são candidatos ao transplante. Estas incluem os recentemente aprovados Brentuximab Vedotóxina (BV) e Nivolumab, com diferentes modos de ação e cujas toxicidades parecem não se sobrepor. A combinação destas classes ou a sua incorporação nos regimes standard de primeira linha pode levar a um maior aumento nas taxas de cura, ao mesmo tempo que reduz a toxicidade.

Palavras-chave

Linfoma de Hodgkin, ABVD, BEACOPP, TCH autólogo, Brentuximab Vedotóxina, Nivolumab

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract

Hodgkin lymphoma (HL) is one of the cancers with the highest potential of cure, even in the advanced stage, whose front-line treatment is based on several chemotherapy (CT) regimens, such as ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine), associated or not with radiotherapy (RT). In the late stages of the disease, the escalated BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine and Prednisone) is the most effective, although associated with higher toxicity. Autologous stem cell transplantation (SCT) is the standard therapy in refractory or relapsed HL, leading to long-lasting responses in approximately 50% of these patients.

Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) plays a fundamental role in prognosis, which is why PET-CT guided treatments have appeared, capable of modulating the CT intensity and/or omission of RT.

Better knowledge of the biology of the disease has led to the development of targeted therapies that may provide higher response rates in refractory or relapsed HL, especially after autologous SCT failure or at least 2 CT regimens in patients who are not candidates for transplantation. These include the recently approved Brentuximab Vedotoxin (VD) and Nivolumab, with different mechanisms of action and whose toxicities seem not to overlap. Combination of these classes or their incorporation into standard treatments may lead to further increases in cure rates, while reducing toxicity.

Key-words

Hodgkin lymphoma, ABVD, BEACOPP, autologous SCT, Brentuximab Vedotoxin, Nivolumab

Lista de abreviaturas e siglas

ABVD: Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BEACOPP: Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona

BV: Brentuximab vedotoxina

CAF: Conjugados de anticorpo-fármaco

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona

CVP: Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona

DA-EPOCH: Etoposido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida e Doxorrubicina dose ajustada (Dose-adjusted EPOCH)

EMA: European Medicines Agency

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: US Food and Drug Administration

FDG-PET/TC (ou PET-TC): Tomografia por emissão de positrões marcados com o radiofármaco F-fluoro-2-desoxiglucose

GHSG: German Hodgkin Study Group

HDC: Quimioterapia em alta dose (High dose chemotherapy)

ICE: Ifosfamida, Carboplatina, Etoposido

IF-RT: Radioterapia de campo envolvido (Involved-Field Radition Therapy)

IV: Intravenoso

LH: Linfoma de Hodgkin

LHc: Linfoma de Hodgkin clássico

LHNPL: Linfoma de Hodgkin nodular de predomínio linfocitário

MDACC: MD Anderson Cancer Center

MMAE: Monometil auristatina E

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organização Mundial de Saúde

QT: Quimioterapia

RS: Reed-Sternberg

RT: Radioterapia

SG: Sobrevida global

SLD: Sobrevida livre de doença

SLP: Sobrevida livre de progressão

TC: tomografia computadorizada

TCH: Transplante de células hematopoéticas

TNF: Fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor)

Índice

Introdução	7
Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)	9
Linfoma de Hodgkin em estadio avançado.....	9
Linfoma de Hodgkin refratário e recidivante.....	10
Linfoma de Hodgkin recidivante após TCH autólogo	11
Estratégias adaptadas à resposta no LH em estadio avançado.....	12
Conjugados de anticorpo-fármaco (CAF).....	13
Inibidores de checkpoint	15
Outras estratégias imunoterapêuticas em desenvolvimento	18
Linfoma de Hodgkin nodular de predomínio linfocítico (LHNPL) em estadio avançado	19
Conclusão	20
Agradecimentos	22
Referências bibliográficas	23
Anexos	27

Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é um cancro raro do sistema imunitário reconhecido pela elevada taxa de cura, mesmo num estadio avançado.[1] Grande parte dos casos são curados através dos tratamentos atuais.[2] Ainda assim, muitos destes não atingem a esperança média de vida esperada, devido à toxicidade relacionada com o tratamento, que se associa a neoplasias malignas secundárias e doenças cardiovasculares.[3]

É um cancro dos adultos jovens, ocorrendo primariamente durante as primeiras quatro décadas de vida, com um segundo pico entre os 60 e 70 anos de idade.[4]

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece duas entidades distintas: a forma clássica (LHc) e a forma nodular de predomínio linfocítico (LHNPL), cuja prevalência é de 95% e 5%, respetivamente.[5]

Histologicamente, o LHc caracteriza-se pela presença de células atípicas bi- ou multinucleadas de Reed-Sternberg (RS) e mononucleadas de Hodgkin, mergulhadas num infiltrado inflamatório de linfócitos B, linfócitos T, eosinófilos, histiócitos, plasmócitos, fibroblastos e fibras de colagénio.[6], [7] Apesar das células de RS terem uma origem na linhagem B, não é frequente a expressão de genes de células B, como o antigénio CD20. Ao invés, estas células expressam recetores de superfície CD30, um membro da superfamília de recetores do fator de necrose tumoral (TNF). O ligando do CD30 (CD30L, CD153) é expresso tanto nos linfócitos B em repouso como nos ativados, nos linfócitos T ativados, monócitos, granulócitos e células natural-killer. Ainda pouco se sabe sobre a função fisiológica do CD30/CD30L nos indivíduos saudáveis, contudo em ratinhos parece que o CD30 pode desempenhar um papel na seleção negativa de timócitos e na tolerância imunitária.[5]

O LHNPL distingue-se da forma clássica pela presença de células grandes dispersas com aparência lobulada, denominadas “em pipoca” ou de “predomínio linfocítico”. Ao contrário das células de RS, estas apresentam um fenótipo da linhagem B, com a expressão de CD20 e CD79a.[8]

O estadiamento de Ann Arbor em 4 estadios (I-IV) foi desenvolvido inicialmente com o intuito de dirigir o tratamento por radioterapia (RT). Contudo, tendo em conta que a terapêutica se baseia atualmente em regimes efetivos de quimioterapia sistémica, houve necessidade de reclassificar os doentes. No caso particular do LH, os estadios I e II podem ser

tratados de forma diferente, mas a orientação terapêutica nos estádios III e IV é semelhante. Assim, a designação de doença localizada engloba os estádios I e IIa, ao passo que os estádios III e IV são considerados doença avançada. O estágio IIb pode ser definido como doença localizada ou avançada, de acordo com a histologia e outros fatores de prognóstico.[9], [10]

A poliquimioterapia (QT), associada ou não à RT, é o pilar do tratamento do linfoma de Hodgkin, cuja intensidade é adaptada ao risco de recidiva. Apesar da maioria dos doentes poder ser potencialmente curada com esta abordagem terapêutica, uma proporção destes recidiva ou desenvolve resistência.[4] A probabilidade de recidiva com a terapêutica de primeira linha na era das modalidades combinadas ou sistêmicas é de 10 a 15% no LH localizado e 20 a 40% na doença avançada, dependendo dos fatores de prognóstico. Aproximadamente 50% das recidivas ocorrem nos primeiros 12 meses da indução e 25% nos 1 a 3 anos seguintes. As recidivas tardias ocorrem numa percentagem pequena a cada ano, podendo mesmo surgir até 12 anos após o tratamento. No que diz respeito à doença refratária primária, isto é, nos que não alcançaram a remissão completa após a terapêutica inicial, a incidência varia de acordo com o estágio da doença ao diagnóstico e o regime terapêutico instituído, ocorrendo em aproximadamente 10 a 15% dos doentes sujeitos ao tratamento de primeira linha.[11] Ainda assim, 50% dos que recidivam ou desenvolvem resistência apresentam respostas e remissões duradoras com a QT de resgate, seguida de QT em alta dose (HDC) e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCH) autólogo.[11], [12] De forma a aumentar a eficácia e a minimizar a toxicidade inerente à quimioterapia, a tomografia por emissão de positrões (PET-TC) tem sido usada na avaliação prognóstica e o estudo da sua aplicação em programas de tratamento adaptados à resposta está em curso.[5]

Nas duas últimas décadas têm sido testadas novas terapias em doentes com LH em estágio avançado, cujos resultados são promissores. Incluem agentes que têm a capacidade de levar quimioterapia citotóxica ao interior das células cancerígenas, usando alvos específicos na superfície da célula - conjugados de anticorpo-fármaco (CAF), e agentes que capacitam o sistema imunitário a eliminar as células do LH - inibidores de checkpoint.[4]

Com a presente revisão, pretende-se desenvolver um algoritmo do tratamento do LH em estágio avançado para as ambas as formas de apresentação da doença.

Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)

Linfoma de Hodgkin em estadio avançado

A abordagem terapêutica de primeira linha no LH em estadio avançado inclui os regimes ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina), Stanford V (Metocloretamina, Doxorrubicina, Vincristina, Vinblastina, Bleomicina, Etoposido e Prednisona) e BEACOPP (Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) escalado, isto é, com aumento progressivo da dose. Nos casos em que se verifica a presença de doença residual após a quimioterapia (QT) pode ser realizada RT.[12], [13]

Jiang et al. compararam os regimes ABVD e BEACOPP em termos de outcomes a longo e a curto prazo, no tratamento do LH em fase precoce desfavorável ou em estadio avançado. Os doentes sujeitos a BEACOPP tiveram melhores taxas de remissão completa a longo prazo, melhor sobrevida global (SG) e melhor sobrevida livre de doença (SLD). Contudo, a análise de um subgrupo estratificado, que recorreu a uma estratégia diferente, mostrou que não há uma diferença significativa em termos de SG entre o esquema de ciclos curtos de BEACOPP em dose standard combinado com o BEACOPP escalado, quando comparado com o esquema ABVD. Além disso, a toxicidade do BEACOPP foi superior à do ABVD, particularmente a hematológica; pelo que os autores sugerem que este esquema seja evitado nos doentes com discrasias sanguíneas. Assim, apesar do BEACOPP escalado conferir benefício em termos de sobrevida a longo prazo, os efeitos tóxicos devem ser considerados na tomada de decisão da abordagem inicial. Baseado nesta meta-análise, foi demonstrado que o esquema BEACOPP é o mais efetivo e que o ABVD é o mais tolerado, embora menos efetivo.[14]

Atualmente, no que diz respeito ao LH avançado, o regime BEACOPP escalado é mais usado na Europa do que na América do Norte, embora o AVBD continue a ser a terapêutica standard, devido ao balanço entre eficácia e toxicidade. O BEACOPP ainda não foi amplamente aceite, em parte pela toxicidade hematológica e não hematológica que se associa ao aumento do risco de infertilidade e neoplasias secundárias, bem como à possibilidade de obter a cura com a terapêutica de segunda linha nos doentes que recidivam ou são refratários ao ABVD.[15], [16]

O regime Stanford V é uma opção de primeira linha em doentes selecionados, em grande medida pela curta duração do tratamento, que confere menor toxicidade cumulativa de Doxorubicina e Bleomicina.[16]

O papel da RT nos estadios precoces da doença está bem definido, ao passo que nas fases avançadas a sua indicação é menos precisa. Embora os efeitos adversos da RT contemporânea sejam menores, continuam a ser uma preocupação. Estudos retrospectivos concluem que, com a RT de consolidação, os doentes que obtêm remissão parcial determinada por TC têm indicadores semelhantes aos que alcançam a remissão completa. Assim, a RT tem sido recomendada na doença bulky em fase inicial, especialmente se localizada na região do mediastino. Tendo em conta que atualmente, os critérios de resposta se baseiam na PET-TC, o German Hodgkin Study Group (GHSG) levou a cabo um ensaio clínico para reavaliar a sua recomendação. Com base neste estudo, as guidelines da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugerem a realização de RT quando são detetadas por PET-TC áreas superiores a 2.5 cm, depois de concluídos os ciclos de QT.[15]

Linfoma de Hodgkin refratário e recidivante

Os doentes com LH refratário ou recidivante após o tratamento de primeira linha geralmente são sujeitos a um regime de QT de resgate à base de platina ou gemcitabina, como o ICE (Ifosfamida, Carboplatina, Etoposido); Dexametasona, Ara-C em altas doses e Cisplatina ou Ifosfamida, Gemcitabina e Vinorelbina.[5] Estes esquemas de segunda e terceira linha permitem respostas em 50% destes doentes, apesar da SLD a longo prazo apenas com QT ser menos comum. Subsequentemente, a HDC e o TCH autólogo devem ser considerados no tratamento de recidivas precoces (até 12 meses após o tratamento), na falha de indução da remissão, segundas recidivas após o tratamento convencional para a primeira recidiva ou recidivas sistémicas, mesmo após os 12 meses. Nos doentes com recidiva localizada e assintomática, após 12 meses do início do tratamento, o valor da HDC é incerto e pode ser tóxico desnecessariamente.[7]

É muito importante que a remissão completa seja alcançada antes do transplante. Esta conclusão é suportada por ensaios em que se realizou uma PET-TC após a QT de resgate e antes da HDT e do transplante autólogo. Uma PET-TC negativa configura um elevado valor preditivo

positivo com 93% de SLD a 2 anos. Em comparação, a maioria dos doentes com PET-TC positiva recidivam, apesar da HDT.[11]

A RT é indicada em doentes que recidivam após a QT de resgate e apresentam doença residual localizada. Além disso, os doentes com recidiva tardia localizada podem obter remissão de longa duração com QT seguida de RT de campo envolvido (IF-RT), com maior sucesso do que com a combinação de QT seguida de HDT. O papel da IF-RT é menos evidente no tratamento de doentes que obtiveram a remissão completa com QT e cujo plano é proceder à HDT. [17]

Os fatores de risco para recidiva após a terapêutica de segunda linha incluem não só as características do doente e os marcadores específicos do tumor (como a expressão de CD68), mas também a resposta inicial à terapêutica e respetiva duração. O GHSG identificou 3 fatores de risco adversos para recidiva após várias terapêuticas de resgate, inclusive o transplante em cerca de um terço dos casos: o tempo da primeira recidiva igual ou inferior a 12 meses, a doença em estadio III ou IV na primeira recidiva e a presença de anemia aquando da primeira recidiva.[18]

Linfoma de Hodgkin recidivante após TCH autólogo

Os doentes que recidivam após o TCH autólogo têm opções de tratamento limitadas. Um segundo transplante autólogo é uma alternativa apenas em doentes muito selecionados, já que a reserva de medula óssea é limitada e a doença geralmente é mais quimiorresistente. É razoável considerar esta abordagem em doentes com recidivas tardias que não têm dador disponível para o TCH alogénico.[19]

O TCH alogénico é oferecido a doentes com LH que recidivam ou progridem após TCH autólogo anterior, sobretudo em jovens com poucas comorbilidades. Remissões de longa duração são obtidas num pequeno grupo de doentes. Tem como vantagens o uso de um enxerto livre de tumor e a transferência de um sistema imunitário robusto de um dador saudável que pode mediar um efeito “enxerto versus linfoma”. [20]

A monoterapia é frequentemente usada nestes casos, contudo não há normas para a seleção dos fármacos. Outras opções incluem o uso de Brentuximab Vedtoxina, Bendamustine, Rituximab, inibidores mTOR (Lenalidomida), inibidores da histona desacetilase

ou irradiação regional local. Além disso, o Nivolumab demonstrou boas respostas em doentes que recidivaram após o transplante autólogo.[19], [21]

Estratégias adaptadas à resposta no LH em estadio avançado

A PET-TC desempenha um papel preponderante no estadiamento, assim como na avaliação da resposta após a conclusão do tratamento. Os estudos iniciais usaram critérios diferentes para designar uma PET-TC positiva, com uma sensibilidade de 67% a 100% e uma especificidade de 95% a 100%, que se justifica pela variabilidade de interpretação individual. De forma a uniformizar os critérios de resposta, foi desenvolvida uma escala numérica de 5 pontos, designada “Critérios de Deauville”. Esta escala compara a captação da F-fluoro-2-desoxiglucose (FDG) nos locais da doença com a captação no fígado e a nível do mediastino. Assim, os pontos correspondem a: (1) ausência de captação, (2) captação igual ou inferior à do mediastino, (3) captação superior à do mediastino e inferior à do fígado, (4) captação superior à do fígado e (5) captação marcadamente superior à do fígado e/ou presença de novas lesões. No caso do LH avançado, considera-se que há uma resposta metabólica completa quando a pontuação é de 1-3. O valor prognóstico desta escala foi confirmado num estudo internacional que mostrou uma SLD a 3 anos de 28% e 95% nos doentes com PET-TC positiva e PET-TC negativa, respetivamente. A reprodutibilidade inerente a esta escala fez com que este seja o método recomendado na avaliação da resposta à terapêutica.[9], [22]

Nos últimos anos têm sido investigadas novas estratégias que visam a descalção do tratamento em doentes considerados de baixo risco, após a realização de uma PET-TC.[4] As estratégias adaptadas à resposta ajudam a identificar os doentes em que a terapia pode ser descalada com segurança, com o objetivo de minimizar a toxicidade de longo prazo, sem comprometer a eficácia.[12] Por outro lado, permite uma seleção dos doentes que podem beneficiar da intensificação do regime terapêutico e/ou omissão de radioterapia.[15]

A terapêutica adaptada à PET-TC parece ser mais indicada no LH em estadio avançado. Num estudo de fase III, após 2 ciclos de ABVD, 1137 doentes com LH em fase avançada que obtiveram uma PET-TC negativa (85% do total da população) foram randomizados, de modo que uns completaram o protocolo standard ABVD e outros iniciaram a descalção do tratamento com a omissão da Bleomicina. Nos que obtiveram uma PET-TC positiva, o tratamento foi intensificado com o regime BEACOPP, com o objetivo de aumentar as taxas de

remissão. Os resultados iniciais revelaram um aumento nas taxas de remissão com a intensificação da terapêutica. No entanto, a SLP a 3 anos dos doentes com PET-TC negativa foi apenas de 85%. [12]

O seguimento a longo prazo é crítico para determinar se a modificação do tratamento se traduz em melhoria da sobrevida global ou não. Até lá, a estratégia de escalação/descação baseada nos resultados da PET-TC deve ser realizada idealmente em contexto de ensaio clínico, sob definições precisas de interpretação deste exame. [15]

Conjugados de anticorpo-fármaco (CAF)

Os CAF são anticorpos monoclonais capazes de levar seletivamente compostos tóxicos ao interior das células cancerígenas. Apresentam por isso, um perfil de efeitos adversos mais favorável. [23]

O Brentuximab vedtoxina (BV) é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD30, acoplado ao monometil auristatina E (MMAE) através de um ligante péptido. O BV reconhece o CD30 na superfície das células malignas e é internalizado, libertando o MMAE no seu interior. Uma vez dentro da célula, o MMAE impede a polimerização da tubulina, uma proteína essencial no processo de divisão celular (Figura 1). Como o CD30 é altamente expresso na superfície das células de RS, mas não na maioria das normais, o BV tem como alvo seletivo as células malignas. [4]

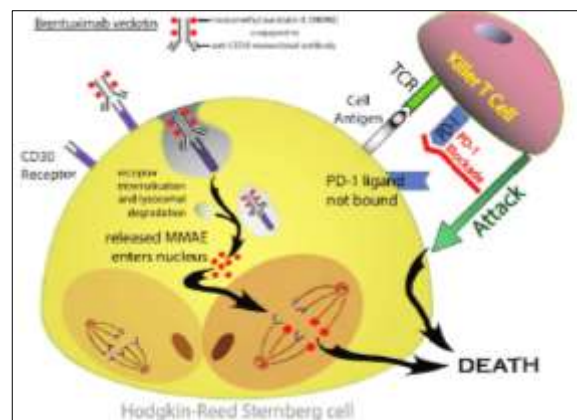


Figura 1 - Mecanismo de ação dos conjugados de anticorpo-fármaco e inibidores de checkpoint (PD-1 recetor). [12]

Um estudo inicial de fase I com aumento da dose investigou a segurança e a atividade clínica do BV em 45 doentes com linfoma recidivante ou refratário após uma média de 3

regimes terapêuticos, nos quais se incluíam 42 com LH. Concluiu-se que era seguro e bem tolerado numa dose de 1.8 mg/kg administrado a cada 3 semanas.[24]

Um estudo multinacional de fase II foi desenhado para avaliar a eficácia do BV em doentes com LH avançado refratário ou recidivante após TCH autólogo. Um total de 102 doentes com LH foi tratado com 1.8 mg/kg de BV intravenoso (IV) a cada 3 semanas até um máximo de 16 ciclos, tendo-se verificado uma resposta objetiva em 76 doentes (75%), incluindo 35 (34%) remissões completas. A duração média de resposta foi de 6.7 meses para todos os respondedores e 20.5 meses para o que obtiveram remissão completa. Foi bem tolerado e os efeitos adversos mais comuns foram a neuropatia periférica, fadiga, sintomas gastrointestinais e neutropenia. Não foram reportados casos de neutropenia febril ou morte atribuídas ao BV.[25]

Com base nestes resultados, o BV foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para o tratamento dos doentes com LH recidivante ou refratário no seguimento de TCH autólogo ou no seguimento de pelo menos 2 esquemas de QT em doentes que não foram candidatos ao TCH autólogo. É usado como agente isolado numa dose de 1.8 mg/kg (até 180 mg) IV a cada 3 semanas até um máximo de 16 ciclos, até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. Resultados atualizados deste estudo após um seguimento médio de 3 anos confirmaram que as respostas eram duradouras, especialmente no grupo que obteve a remissão completa.[4] A SG e a SLD foi de 73% e 58%, respetivamente. Idades mais jovens, elevada capacidade funcional e baixa carga tumoral basal foram características dos doentes que alcançaram a remissão completa e constituem fatores de bom prognóstico para a SG.[2]

As reações imediatas à infusão são incomuns, embora tenham sido reportados casos de anafilaxia grave.[11] O efeito adverso mais relevante é a neuropatia periférica, sendo a sensitiva (42%) mais comum que a motora (11%). Os casos de neuropatia induzida pelo BV podem ser graves (até 31% pelo menos de grau 2) e constituíram a maior causa de descontinuação em alguns ensaios clínicos. O tempo médio de início foi de 12 semanas e a gravidade é cumulativa. A maioria dos doentes (80%) obteve uma melhoria dos sintomas (em pelo menos 1 grau) com a descontinuação do fármaco, mas a resolução completa foi observada em apenas metade dos casos. Apesar de ser considerado globalmente seguro e bem tolerado, outros 2 efeitos adversos incomuns, mas potencialmente fatais, são a leucoencefalopatia multifocal progressiva e a pancreatite. Destaca-se ainda a incidência extremamente baixa de neutropenia febril, fazendo deste um fármaco atrativo para a combinação com outros regimes de poliquimioterapia.[4], [26]

Um ensaio de fase I com escalção da dose comparou o esquema BV mais AVBD com o esquema BV mais AVD em 51 doentes com LH avançado não sujeitos a qualquer terapêutica prévia. A remissão completa foi obtida em 95% do grupo BV mais AVBD e 96% no grupo BV mais AVD. Exceto a toxicidade pulmonar inaceitável no grupo BV mais AVBD, o tratamento em geral foi bem tolerado. Com base nestes resultados, o uso do BV em conjunto com a bleomicina constitui uma contraindicação.[27]

Um grande estudo de fase III (estudo AETHERA) demonstrou um aumento da SLD em doentes com LH avançado, com fatores de risco para recidiva ou progressão após TCH autólogo, que iniciaram BV como tratamento de consolidação. O elevado risco de progressão após TCH autólogo é definido pela presença de LH refratário ou recidivante até 12 meses após a terapêutica de primeira linha, ou doença recidivante após 12 meses a terapêutica standard com envolvimento extraganglionar.[28]

O grupo de trabalho italiano SIE-SIES-GITMO considera que há evidência para recomendar o BV em doentes com LH refratário à QT de resgate que são candidatos ao TCH autólogo e como terapêutica de consolidação pós-transplante autólogo. O uso de BV no LH após recidiva de TCH alogénico ou como terapêutica de primeira linha é apenas experimental.[29]

Depois de aprovado o primeiro CAF têm emergido inúmeros agentes com propriedades semelhantes. O ADCT-301 é um CAF que combina um anticorpo monoclonal contra o CD25 a um antibiótico com propriedades antitumorais (pirrolobenzodiazepina). Este composto demonstrou uma atividade pré-clínica, estando agora em ensaio clínico de fase I.[30]

Outro composto que tem como alvo o CD25 combina a especificidade do anticorpo monoclonal (daclizumab) a uma atividade antitumoral de RT através da ligação a partículas beta-emissoras (^{90}Y). O Y daclizumab está a ser estudado no LH avançado num ensaio clínico de fase II, com resultados promissores.[31]

Inibidores de checkpoint

O sistema imunitário desempenha um papel de monitorização no controlo de infeções e no crescimento tumoral. Uma vez ativadas, as células imunitárias são sujeitas a checkpoints desenhados para terminar a resposta imunológica depois de eliminado o agressor. Estes mecanismos reguladores naturais servem para impedir a ativação imunitária descontrolada, que poder ser lesiva para o tecido normal.[32]

Um exemplo é a sobreexpressão de ligandos (PD-L1 e PD-L2) para o recetor PD-1 na superfície das células cancerígenas. Uma vez ligados ao recetor na superfície dos linfócitos T ativados, desencadeiam uma cascata de eventos que culmina na diminuição da função e sobrevivência das células imunitárias (**Figura 1**). Foram desenvolvidos fármacos que interferem com esta ligação – Nivolumab e Pembrolizumab – que foram testados em doentes com LH avançado com resultados notáveis.[5]

O Nivolumab é um anticorpo monoclonal (IgG4) que se liga ao recetor PD-1 e impede a interação deste aos ligandos PD-L1 e PD-L2. Deste modo, supera a tolerância imunitária induzida pelas células cancerígenas.[32]

Um ensaio de fase I com escalação da dose testou a segurança e a eficácia do Nivolumab em doentes com LH fortemente pré-tratados. 23 doentes receberam uma dose de 3 mg/kg, com tempo de seguimento de 40 semanas. Foi observada uma resposta objetiva em 20 (87%) dos doentes, incluindo 4 (17%) com uma resposta completa. Os restantes 3 tiveram uma evolução estável da doença, indicando algum grau de benefício em todos os 23 doentes. Demonstrou boa tolerabilidade e um perfil seguro, não tendo sido reportados efeitos adversos graves ou mortes atribuídas ao uso deste fármaco.[33]

No 52º encontro anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO) foram apresentados novos dados deste ensaio, após um seguimento médio de 86 semanas. Dos 20 respondedores iniciais, 10 obtiveram respostas que duraram mais de 41 semanas. Dos restantes, 4 desenvolveram doença progressiva, 1 suspendeu o fármaco devido aos efeitos adversos (sem progressão) e 5 descontinuaram para serem submetidos ao TCH autólogo. Estes resultados demonstraram que as respostas obtidas com o Nivolumab no LH podem ser duradouras.[4], [34]

Um ensaio de fase II avaliou a segurança e a eficácia do Nivolumab em 95 doentes com LH que receberam o BV após o insucesso do TCH autólogo. Após um seguimento médio de 8.9 meses, 64% dos doentes permaneciam neste estudo. A maior razão para a descontinuação foi a progressão da doença (16%). A resposta objetiva foi de 66%, incluindo remissão completa e remissão parcial em 8.8% e 57.5% dos casos, respetivamente. A sobrevida livre de progressão (SLP) a 6 meses foi de 77% e a SG de 99%. Os efeitos adversos mais comuns foram a fadiga (25%), a reação de infusão (20%) e o rash (16%). Os efeitos adversos graves mais reportados foram a pirexia, progressão do tumor, arritmia, meningite séptica e pneumonia (4% cada).[35]

A análise combinada dos ensaios de fase I e II supracitados levou à recente aprovação do Nivolumab pela FDA, no tratamento dos doentes com LH recidivante ou que progride após o TCH autólogo e o BV pós-transplante. Esta aprovação acelerada tem por base a taxa de resposta global, razão pela qual é necessário confirmar o benefício clínico sugerido pelos ensaios. Foi observada uma resposta objetiva em 65% dos doentes. A percentagem de remissão completa foi de 7% e a de remissão parcial foi de 58%. Dos que responderam, a duração média de resposta foi de 8.7 meses.[36]

O Pembrolizumab é um outro anticorpo monoclonal que pertence à classe dos inibidores PD-1. Foi aprovado pela FDA no tratamento do melanoma e do cancro de não pequenas células do pulmão.[4]

Num ensaio clínico de fase Ib multicêntrico, doentes com LH refratário ou que recidivaram no seguimento de TCH autólogo e BV foram tratados com 10 mg/kg deste fármaco a cada 2 semanas. Os doentes inelegíveis ou que recusaram transplante também foram incluídos. Os resultados dos primeiros 31 doentes, após um seguimento médio de 9.7 meses, demonstraram uma resposta objetiva em 20 (65%) doentes, incluindo 5 (16%) que obtiveram remissão completa. 7 (23%) apresentaram doença estável como melhor resposta, indicando benefício clínico em 87% dos doentes. Foi bem tolerado e a toxicidade foi consistente com os resultados anteriores verificados noutros cancros. Não foram reportados efeitos adversos graves ou mortes atribuídas ao uso deste fármaco.[37]

Relativamente aos inibidores de checkpoint, destaca-se uma classe de efeitos adversos que está unicamente associada a estes agentes, conhecida coletivamente por efeitos adversos imunorelacionados. Podem afetar os pulmões (pneumonite), o sistema endócrino (hipofisite, tiroidite e insuficiência suprarrenal), a pele (necrólise epidérmica tóxica) e o trato gastrointestinal (colite e pancreatite). Devem ser imediatamente avaliados e ponderada a suspensão do fármaco em causa (casos mais leves) ou até a administração de corticosteroides (casos moderados a graves). Apesar de incomuns, é essencial um reconhecimento precoce, dada a morbilidade significativa. Ainda não existem guidelines que possam orientar estes doentes, pelo que o tratamento deve ser individualizado.[38]

A administração destes fármacos nos doentes com patologia autoimune documentada deve ser prudente, sobretudo se mal controlada. O mesmo se aplica aos doentes que falharam o TCH alogénico e apresentam doença do enxerto contra o hospedeiro ativa. Ainda assim, a evidência sugere que podem ser seguros nestas populações.[39]

Outras estratégias imunoterapêuticas em desenvolvimento

As excelentes respostas observadas com o uso dos inibidores do PD-1 no LH resultaram no desenvolvimento de inúmeras estratégias que combinam esta classe com outros agentes, de modo a aumentar a eficácia. Associações com os inibidores tirosina cinase Bruton, com os anticorpos acopladores de células NK biespecíficas, com o BV e até com outros inibidores de checkpoint imunitário ou quimioterapia citotóxica standard são alguns exemplos de ensaios em curso.[4]

Uma outra abordagem passa pelo recurso à terapia celular, na qual são utilizados linfócitos T geneticamente modificados, expressando um recetor de antígeno quimérico. O princípio já foi aplicado ao alvo CD30 e os modelos pré-clínicos demonstram bons resultados.[40]

Linfoma de Hodgkin nodular de predomínio linfocítico (LHNPL) em estadio avançado

Clinicamente, o LHNPL surge tipicamente num estadio localizado. Apenas 20% dos casos se apresentam em fase avançada ao diagnóstico. Ao contrário do LHc, existe uma tendência para recidivas múltiplas e tardias. Além disso, a história natural da doença caracteriza-se por uma maior frequência de linfomas não Hodgkin secundários, mais frequentemente o linfoma difuso de grandes células B.[41]

Dada a raridade da doença, a evidência relativamente à terapêutica ótima, sobretudo na doença avançada, é limitada. A diversidade de opções recomendada tanto pela European Society for Medical Oncology (ESMO), como pela NCCN, espelha a falta de consenso. As orientações da ESMO para o NLPHL tendem a seguir as recomendações para o LHc, pelo que os regimes ABVD e BEACOPP escalado são opções de tratamento. Por sua vez, as recomendações da NCCN incluem os regimes ABVD, assim como a Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona (CVP); Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona (CHOP); e Etoposido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida e Doxorrubicina dose ajustada (DA-EPOCH). Além destes, abordagens não curativas como o uso do Rituximab (anti-CD20), de RT paliativa ou apenas a observação também são consideradas na doença assintomática.[42]

Recentemente, o MD Anderson Cancer Center (MDACC) avaliou os indicadores de 15 doentes com esta forma de LH em estadio avançado, tratados com Rituximab mais CHOP. Após um seguimento médio de 42 meses, não foram identificadas recidivas ou transformações. Apesar de ser um estudo pequeno e com pouco tempo de acompanhamento, suporta a realização de mais estudos, especialmente nos doentes com envolvimento esplénico e talvez nos que apresentam envolvimento infradiafragmático ao diagnóstico, de modo a inferir sobre a influência deste esquema na história natural.[43]

Conclusão

Numa altura em que a imunoterapia tem emergido na área do cancro, o LH apresenta-se como uma excelente plataforma para o desenvolvimento dessas estratégias. Ainda assim, o sucesso do tratamento deste cancro, em virtude dos agentes citotóxicos standard e RT, não pode ser menosprezado.

A individualização e racionalização da terapêutica, baseadas na resposta por PET-TC, é uma estratégia em crescente investigação, que permite minimizar a toxicidade relacionada com o tratamento à medida que se maximiza a resposta.[12]

A proposta de algoritmo para o tratamento do LHc em estadio avançado (*ver anexos – figura 1*) inclui como primeira linha os regimes ABVD, BEACOPP escalado, Stanford V e AVD mais BV (este último em contexto experimental). Relativamente ao ABVD, pode-se optar por fazer 2 ciclos e depois reavaliar por PET-TC. De acordo com os critérios de Deauville, se for obtida uma pontuação entre 1-3 considera-se que houve uma resposta metabólica completa, pelo que pode ser concluído este esquema com mais 4 ciclos. Caso seja obtida uma pontuação entre 4-5, sugere-se a intensificação com o regime BEACOPP. A deteção de áreas superiores a 2.5 cm por PET-TC, depois de finalizada a QT, implica a realização de RT.

Na doença refratária, recidiva precoce (≤ 12 meses) e recidiva sistémica (>12 meses), o tratamento standard é a HDC mais o TCH autólogo, após concluído um regime de QT de resgate à base de platina ou gemcitabina e eventual RT, se persistência de doença residual localizada. Tendo em conta o elevado risco de recidiva ou progressão após o transplante, é sugerida a administração de BV como terapêutica de consolidação (em ensaio clínico). No LH refratário ou recidivante à QT de resgate em doentes não candidatos a transplante, deve ser iniciado o BV.

Nos doentes com recidiva localizada e assintomática, após 12 meses do início do tratamento, podem ser alcançados longos períodos de remissão com um regime de QT de resgate à base de platina ou gemcitabina, seguido de IF-RT.

Os doentes que recidivam ou progridem após o TCH autólogo têm opções de tratamento limitadas. Um segundo transplante autólogo é uma alternativa em doentes com recidivas tardias que não têm dador disponível para o TCH alogénico, ao passo que o TCH alogénico pode ser equacionado em jovens com poucas comorbilidades. Outras opções incluem o uso de BV, o

Nivolumab ou outras monoterapias menos bem estabelecidas como a Bendamustine, Rituximab, inibidores mTOR (Lenalidomida), inibidores da histona desacetilase ou irradiação regional local.

A proposta de algoritmo para o tratamento do LHNPL em estadio avançado (*ver anexos – figura 2*) inclui como primeira linha uma diversidade de opções: os regimes ABVD, BEACOPP escalado, CVP, CHOP e DA-EPOCH. Além destas, abordagens não curativas como o uso do Rituximab, de RT paliativa ou apenas a observação também são consideradas na doença assintomática. Em contexto experimental, o Rituximab mais CHOP apresenta-se como uma alternativa, particularmente quando há um envolvimento esplénico da doença.

Agradecimentos

Expresso aqui o meu agradecimento a todos os que de alguma forma contribuíram para a realização do meu trabalho final de mestrado.

Em especial ao Dr. Carlos Martins por toda a disponibilidade, partilha de conhecimentos e orientação, que tornaram este trabalho possível.

Aos meus pais, irmãos e restante família, por todo o apoio, confiança e paciência.

Aos meus amigos e à minha namorada pelo incentivo e suporte em mais uma etapa importante da minha vida.

Referências bibliográficas

- [1] N. Linendoll *et al.*, “Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review,” *Heal. Qual. Life Outcomes*, vol. 14, pp. 1–14, 2016.
- [2] R. Fedele, M. Martino, A. G. Recchia, G. Irrera, M. Gentile, and F. Morabito, “Clinical options in relapsed or refractory hodgkin lymphoma: An updated review,” *J. Immunol. Res.*, vol. 2015, 2015.
- [3] A. Engert *et al.*, “Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: 10 Years of follow-up of the GHSG HD9 study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 27, pp. 4548–4554, 2009.
- [4] J. C. Villasboas and S. M. Ansell, “Recent advances in the management of Hodgkin lymphoma,” *F1000Research*, vol. 5, no. 12, p. 768, 2016.
- [5] A. Stathis and A. Younes, “The new therapeutical scenario of Hodgkin lymphoma,” *Annals of Oncology*, vol. 26, no. 10. 2015.
- [6] D. Aldinucci, A. Gloghini, A. Pinto, R. De Filippi, and A. Carbone, “The classical Hodgkin’s lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape,” *Journal of Pathology*, vol. 221, no. 3. pp. 248–263, 2010.
- [7] B. Novakovic, Jezersek, “Checkpoint inhibitors in Hodgkin’s lymphoma,” *Eur. J. Haematol.*, vol. 96, no. 4, pp. 335–343, 2016.
- [8] L. S. Maeda and R. H. Advani, “The emerging role for rituximab in the treatment of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 21, no. 5, pp. 397–400, 2009.
- [9] B. D. Cheson *et al.*, “Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 27. pp. 3059–3067, 2014.
- [10] B. D. Cheson, “Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification,” *Chin Clin Oncol*, vol. 4, no. 1, pp. 1–9, 2015.
- [11] B. J. Novakovic, “Immunotoxin - a new treatment option in patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma,” *Radiol. Oncol.*, vol. 49, no. 4, pp. 315–9, 2015.

- [12] S. Arulogun, M. Hertzberg, and M. K. Gandhi, "Recent treatment advances in Hodgkin Lymphoma: a concise review.," *Intern. Med. J.*, vol. 13, pp. 287–288, 2016.
- [13] R. T. Hoppe *et al.*, "Hodgkin Lymphoma, version 2.2015," *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 13, no. 5, pp. 554–586, 2015.
- [14] Y. Jiang, Y. Chen, R. Huang, and G. Chen, "Comparison of the efficiency of ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma treatment: a meta-analysis," *Int. J. Hematol.*, vol. 104, no. 4, pp. 413–419, 2016.
- [15] R. C. Lynch and R. H. Advani, "Risk-Adapted Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma With PET-CT," *2016 Asco Educ. B.*, 2016.
- [16] R. Advani, "Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma.," *Am. Soc. Hematol.*, pp. 310–6, 2011.
- [17] G. P. Collins *et al.*, "Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma.," *British journal of haematology*, no. October 2013. pp. 39–52, 2013.
- [18] A. Josting *et al.*, "New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. 221–230, 2002.
- [19] L. Alinari and K. A. Blum, "How I Treat How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant," vol. 127, no. 3, pp. 287–296, 2016.
- [20] M. Hertzberg, "Relapsed/Refractory hodgkin lymphoma: What is the best salvage therapy and do we need RIC-AlloSCT?," *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 28, no. 1. pp. 123–147, 2014.
- [21] M. Kharfan-Dabaja, M. Hamadani, H. Sibai, and B. Savani, "Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not-so-good cancer after all!," *Bone Marrow Transplant.*, vol. 49, no. 10, pp. 599–606, 2014.
- [22] A. Biggi *et al.*, "International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers.," *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. 5, pp. 683–90, 2013.
- [23] G. Bhatt, K. Maddocks, and B. Christian, "CD30 and CD30-Targeted Therapies in

- Hodgkin Lymphoma and Other B cell Lymphomas,” *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, vol. 30, pp. 1–12, 2016.
- [24] A. Younes *et al.*, “Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 19, pp. 1812–1821, 2010.
 - [25] Y. A. *et al.*, “Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 18, pp. 2183–2189, 2012.
 - [26] R. A. De Claro *et al.*, “U.S. Food and Drug Administration approval summary: Brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 18, no. 21, pp. 5845–5849, 2012.
 - [27] A. Younes *et al.*, “Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin’s lymphoma: A phase 1, open-label, dose-escalation study,” *Lancet Oncol.*, vol. 14, no. 13, pp. 1348–1356, 2013.
 - [28] C. H. Moskowitz *et al.*, “Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin’s lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 385, no. 9980, pp. 1853–1862, 2015.
 - [29] P. L. Zinzani *et al.*, “Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper,” *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.*, vol. 15, no. 9, pp. 507–513, 2015.
 - [30] M. J. Flynn *et al.*, “Pre-Clinical Activity of Adct-301, a Novel Pyrrolobenzodiazepine (PBD) Dimer-Containing Antibody Drug Conjugate (ADC) Targeting CD25-Expressing Hematological Malignancies,” *Blood*, vol. 124, no. 21, p. 4491, 2014.
 - [31] J. E. Janik *et al.*, “90Y-daclizumab, an anti-CD25 monoclonal antibody, provided responses in 50% of patients with relapsed Hodgkin’s lymphoma,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 112, no. 42, pp. 13045–50, 2015.
 - [32] I. Hude, S. Sasse, A. Engert, and P. J. Bröckelmann, “The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma,” *Haematologica*, 2016.
 - [33] N. Galanina, J. Kline, and M. R. Bishop, “Emerging role of checkpoint blockade

- therapy in lymphoma,” *Ther. Adv. Hematol.*, vol. 8, no. 2, pp. 81–90, 2017.
- [34] S. M. Ansell *et al.*, “PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin’s Lymphoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 4, pp. 311–319, 2015.
 - [35] Y. A. *et al.*, “Checkmate 205: Nivolumab (nivo) in classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV)-A phase 2 study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34. p. no pagination, 2016.
 - [36] I. Glimelius and A. Diepstra, “Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma,” *J. Intern. Med.*, pp. 247–260, 2016.
 - [37] E. Matsuki and A. Younes, “Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma,” *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 17, no. 6, 2016.
 - [38] C. L. Batlevi, E. Matsuki, R. J. Brentjens, and A. Younes, “Novel immunotherapies in lymphoid malignancies,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–17, 2015.
 - [39] J. Godfrey, M. R. Bishop, S. Syed, E. Hyjek, and J. Kline, “PD-1 blockade induces remissions in relapsed classical Hodgkin lymphoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,” *J. Immunother. Cancer*, vol. 5, no. 1, p. 11, 2017.
 - [40] C. Wang *et al.*, “Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma: an open-label phase I trial,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 386, p. S12, 2016.
 - [41] K. J. Savage, A. Mottok, and M. Fanale, “Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma,” *Seminars in Hematology*, vol. 53, no. 3. pp. 190–202, 2016.
 - [42] K. H. Xing *et al.*, “Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: A matched pair outcome analysis,” *Blood*, vol. 123, no. 23, pp. 3567–3573, 2014.
 - [43] M. A. Fanale *et al.*, “Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin’s Lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP,” *Blood*, vol. 116, no. 21, 2010.

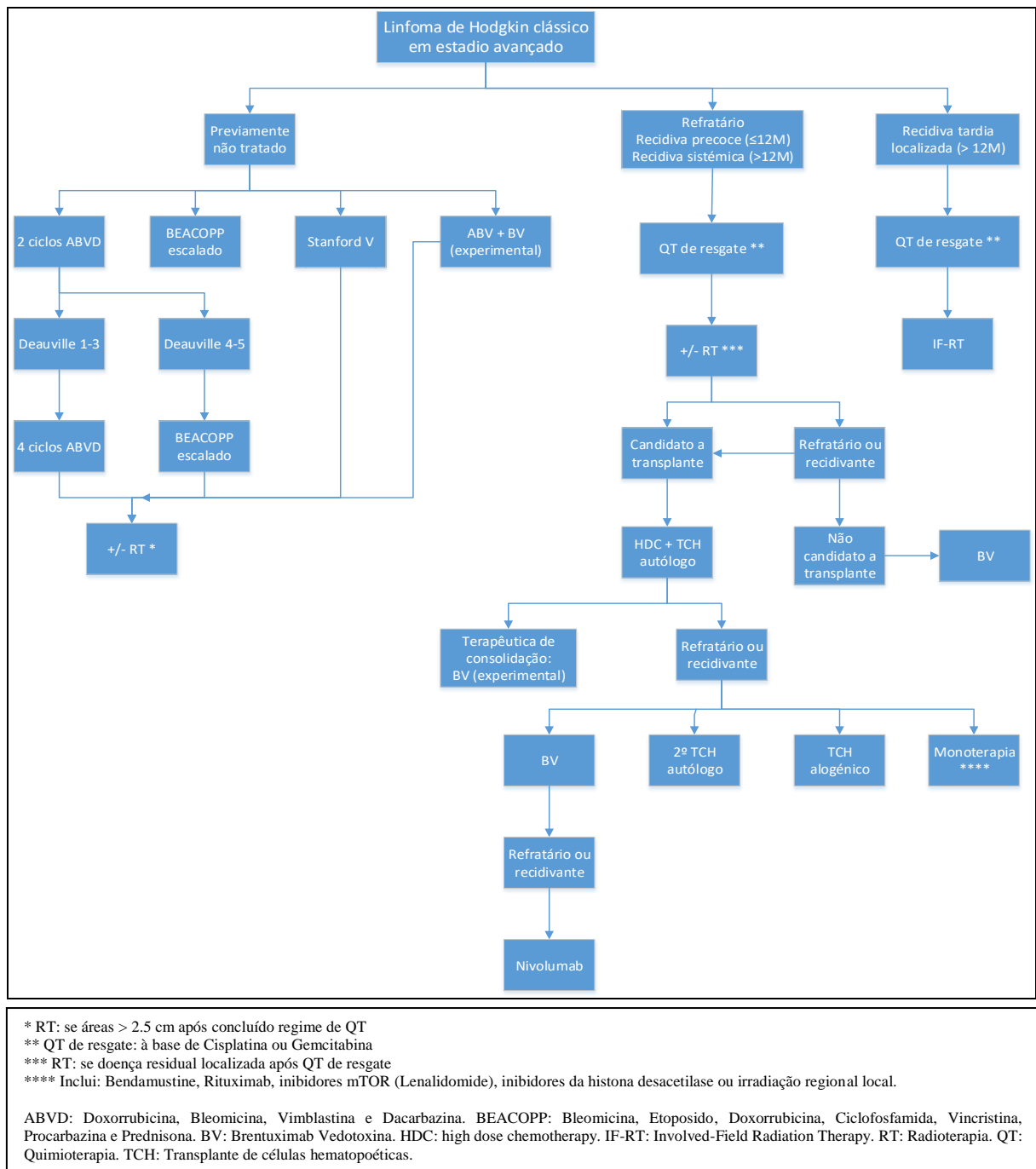


Figura 2 - Algoritmo do tratamento do Linfoma de Hodgkin clássico (LHC) em estadio avançado.

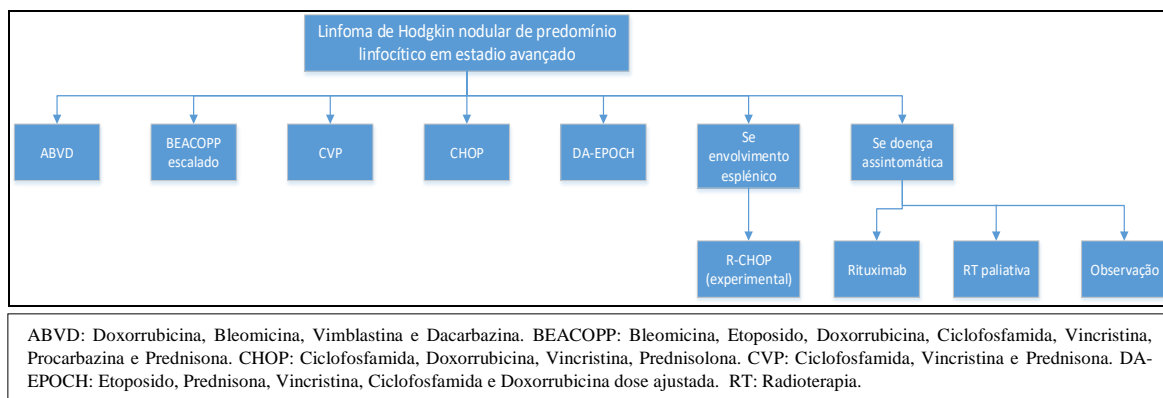


Figura 3 - Algoritmo do tratamento do Linfoma de Hodgkin nodular de predomínio linfocítico (LHNPL) em estadio avançado.